

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE N° 312

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

YVAN ZLATCHEFF

Né le 23 Février 1901, à Perouchitzza

L'Ictus Hémiplegique
dans le Ramolissement Cérébral
par Spasme Vasculaire
et son traitement par les Ethers Sels
de la Choline

Travail fait dans le Service de M. le professeur Maurice VILLARET

Président : Monsieur le Professeur Maurice VILLARET

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1931

THESE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PRÉSENTÉE PAR

YVAN ZLATCHEFF

Né le 23 Février 1901, à Perouchitza

L'Ictus Hémiplegique
dans le Ramolissement Cérébral
par Spasme Vasculaire
et son traitement par les Ethers Sels
de la Choline

Travail fait dans le Service de M. le professeur Maurice VILLARET

Président : Monsieur le Professeur Maurice VILLARET

PARIS

LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1931

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Doyen.....

BALTHAZARD.

I. — Professeurs.....

MM.

Anatomie
 Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et Histoire naturelle médicale
 Pathologie et Thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique.....
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Hydrologie et thérapeutique et climatologie
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée

ROUVIÈRE
 CUNEO
 ROGER
 STROHL
 DESGREZ
 LEMIERRE
 BRUMPT
 BAUDOIN
 CLERC
 LENORMANT
 ROUSSY
 CHAMPY
 TIFFENEAU
 M. VILLARET
 LÖEPER
 TANON
 BALTHAZAR
 MENÉTRIÉR
 RATHERY
 CARNOT
 BEZANÇON
 ACHARD
 MARCEL LABBE
 LEREBoullet
 NOBECOURT
 H. CLAUDE
 GOUGEROT
 GUILLAIN
 TEISSIER
 LÉON BERNARD
 DELBET
 HARTMANN
 LEJARS
 GOSSET
 TERRIEN
 VEGUEU
 COUVELAIRE
 BRINDEAU
 JEANNIN
 J.-L. FAURE
 OMBREDANNE
 VAQUEZ
 SEBILLEAU
 PIERRE DUVAL
 SERGENT
 MAUCLAIRE

Clinique médicale

Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses
 Clinique de la Tuberculose

Clinique chirurgicale

Clinique ophtalmologique.....

Clinique urologique

Clinique d'accouchements

Clinique gynécologique

Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....

Clinique thérapeutique médicale

Clinique oto-rhino-laryngologique

Clinique thérapeutique chirurgicale

Clinique propédeutique

Professeur sans chaire

II. — Agrégés en exercice

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. Pathologie médicale.
 BENARD HENRI. Pathologie médicale.
 BINET. Physiologie.
 BLANCHETIERE Chimie biologique.
 BROCC. Pathologie médicale.
 BRULE. Pathologie chirurgicale

MM.

CADENAT. Pathologie chirurgicale
 CATHALA. Pathologie médicale.
 CHABROL. Pathologie médicale.
 CHEVALIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDAR
 D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale
 DOGNON. Physique.
 DONZELOT. Pathologie médicale.



MM.

ÉCALLE.....	Obstétrique
FEY.....	Urologie
GARNIER.....	Pathologie expérimentale
GASTINEL....	Bactériologie.
GATELLIER..	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale
HOVELACQUE	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON....	Hygiène.
JOYEUX.....	Parasitologie
LABBE HENRI	Chimie biologique.
LAROCHE....	Parasitologie.
LEMAITRE...	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX.....	Anatomie pathologique.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI	Neuro-psychiatrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MERCIER (F).	Pharmacologie.
MILLOT.....	Histologie.

MM.

MONDOR.....	Pathologie chirurgicale
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale
MOURE.....	Pathologie chirurgicale
MULON.....	Histologie.
OBERLING...	Anatomie pathologique
OLIVIER.....	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES.....	Ostétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale
RICHET, FILS	Physiologie.
SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT	
(Pasteur)...	Pathologie médicale.
VAUDESCAL..	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

BUSQUET....	Pharmacologie.
GUENIOT....	Obstétrique.
LEQUEUX....	Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERRER...	Histologie.
ZIMMERN....	Physique.

IV. — Agrégés chargés du cours de clinique à titre permanent

MM.

ABRAMI.....	Clinique médicale.
CHIRAY.....	Clinique médicale.
DEBRÉ.....	Clinique médicale.
DUVOIR.....	Clinique médicale.
FIESSINGER..	Clinique médicale.
LAIGNEL	
LAVASTINE..	Clinique médicale.
LERI.....	Clinique médicale.
AUVRAY.....	Clinique chirurgicale.
BASSET.....	Clinique chirurgicale.

MM.

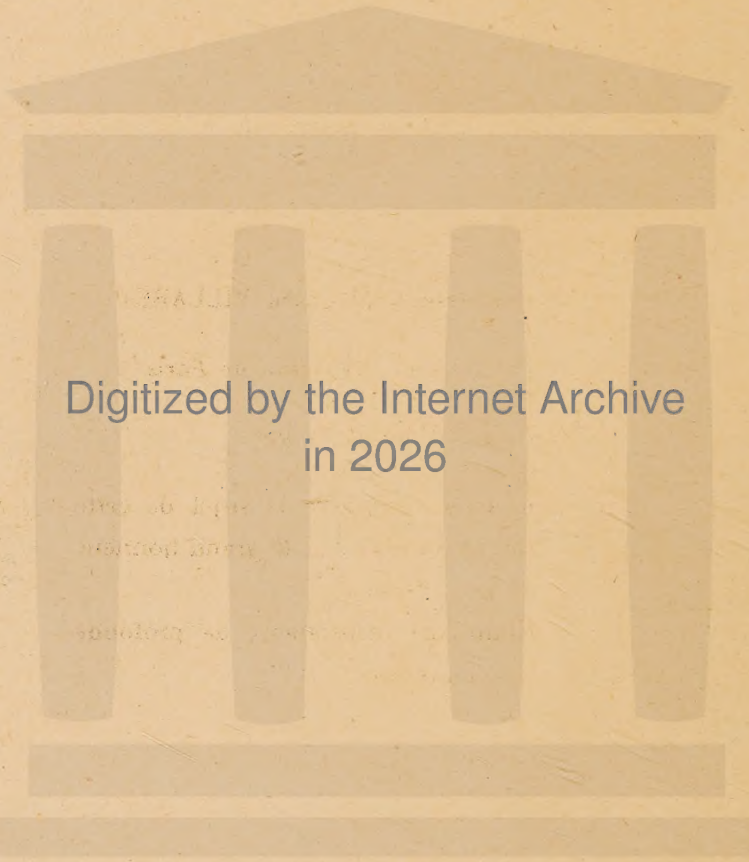
CHEVASSU...	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
MATHIEU....	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ..	Clinique chirurgicale.
LE LORIER..	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL.	—
METZGER...	—

V. — Chargés de cours

MM.

MAUCLAIRE, agrégé.....	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.....	Education physique.
LEDOUX-LEBARD.....	Radiologie clinique.
WEILL-HALLE.....	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MAURICE VILLARET

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital Necker

Qui nous a suggéré le sujet de cette
thèse et nous a fait le grand honneur
de la présider.

Hommage respectueux de profonde
reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. JUSTIN-BESANÇON

Chef de Clinique et de Laboratoire à la Faculté

Docteur ès-sciences

Témoignage de vive gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR BITH

Assistant de M. Le Professeur Maurice VILLARET

Ancien Chef de Clinique à la Faculté

Avec nos remerciements respectueux.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

DE MONTPELLIER

A MES PARENTS

A LA MEMOIRE DE MON ONCLE Y.-K. PETKOFÉ

A MES AMIS

INTRODUCTION

On n'ignore pas à quel triste sort étaient condamnés les malades frappés d'ictus hémiplegique il y a peu de temps encore. A part quelques uns bénéficiant d'une regression rapide et spontanée, cas d'ictus dits transitoires, passagers, la plupart, la grosse majorité de ces hémiplegiques devaient se résigner pendant des mois et des mois à un séjour au lit en attendant que la regression se fasse, et encore si elle se faisait !

On se contentait de leur faire un traitement palliatif parce que la première notion qui venait à l'esprit du médecin traitant, était l'hypertension qui s'enchaînait à celle de l'hémorragie cérébrale ou si ce n'était pas celle-ci c'était celle d'une oblitération artérielle organique, accidents vis à vis desquels le médecin se trouvait désarmé.

Or à côté de cette série de notions on vient d'en ajouter une nouvelle qui par la fréquence et par l'importance du rôle qu'elle joue dans la pathogénie de l'hémiplegie va désormais occuper le premier plan dans cette

pathogénie et inaugurer une époque nouvelle pleine d'espoirs pour ces malades dont la thérapeutique désespérait.

Ce sont Foix et Hillemand qui, ayant constaté, à l'autopsie des hémiplegiques, sur 124 cas, 24 fois seulement l'hémorragie et 100 fois le ramollissement cérébral dont bien plus de la moitié relevant d'une oblitération artérielle fonctionnelle ont établi cette nouvelle pathogénie.

Cette conception du mécanisme des hémiplegies est dominée par la notion de simples lésions artérielles plus ou moins importantes avec persistance de la perméabilité artérielle et l'intervention d'un spasme responsable de l'oblitération de la lumière artérielle, provoquant ainsi l'ischémie dans le territoire correspondant de l'encéphale, et le ramollissement cérébral qui en résulte.

Bien plus, pour Westphal et Bär, le spasme artériel jouerait un rôle important dans la pathogénie de l'hémorragie cérébrale. Ces auteurs « croient qu'un spasme artériel intense et de longue durée, comme il s'en produit chez les hypertendus, s'il survient sur une artère dont les parois sont tuméfiées peut compromettre fortement l'irrigation du territoire correspondant. Si l'oblitération du vaisseau se complète, le ramollissement vulgaire se constitue. Si, au contraire, le spasme cesse subitement, le brusque afflux du sang, dans un territoire artériolo-capillaire dont la nutrition est gravement compromise, suffit pour provoquer la diffusion du sang à travers les parois vasculaires et même une rupture complète ».

En effet, des recherches nouvelles portant sur les

troubles fonctionnels des différents appareils, auditif, visuel, etc..., apportent chaque jour des preuves incontestables en faveur du rôle grandissant que joue le spasme artériel dans ces troubles fonctionnels, et bientôt on pourra le qualifier de « perturbateur universel » et l'on sera obligé d'y penser un peu plus souvent que l'on ne le fait habituellement aujourd'hui.

En ce qui concerne les vaisseaux cérébraux, ce spasme artériel peut être provoqué soit par excitation directe de l'artère ainsi que H. Roger l'a démontré en injectant du sérum glacé dans le bout périphérique de la carotide.

La même expérience a permis à MM. L. Justin-Besançon, Hillemand et M^{me} Schiff Wertheimer d'observer à l'ophtalmoscope un spasme considérable au niveau de l'artère rétinienne.

Mais la voie nerveuse elle-même ne doit pas être rejetée. L'hypothèse de l'existence d'un appareil vasomoteur des vaisseaux cérébraux ayant été soulevée dernièrement (Tinel, Risler et Sorel), nous nous sommes efforcé au début de ce travail d'en apporter les connaissances actuelles.

Ceci étant admis on comprendra facilement la physiologie pathologique du ramollissement cérébral par analogie avec celle des foyers nécrobiotiques observés au niveau des autres parties du corps et relevant de phénomènes angiospastiques.

Quoique l'hypothèse de l'innervation vaso-motrice de l'arbre artériel du cerveau paraisse un peu hardie et prématurée pour l'état actuel de nos connaissances, nous croyons que le scepticisme absolu doit se rétracter

quelque peu devant la valeur réelle de certains travaux récents dont ceux de M. Tinel.

Mais, si la solution de ce problème si ardu paraît encore loin d'être obtenue, du moins il n'est pas douteux qu'à peine introduite en thérapeutique la notion de la fréquence du spasme dans la pathogénie des ictus hémiplegiques des résultats pratiqués n'ont pas manqué pour souligner son utilité considérable.

Ça et là, dans la littérature médicale, surgissent des observations qui frappent par l'effet surprenant de l'acétylcholine, substance artério-dilatatrice, sur des ictus hémiplegiques où l'hémorragie cérébrale n'est pas en cause.

C'est ainsi qu'un jour M. le Professeur Maurice Villaret, s'arrêtant dans son service devant un malade qui venait d'être frappé d'un ictus hémiplegique et qui, sous l'influence de l'acétylcholine, avait rapidement récupéré la motilité de ses membres paralysés, nous disait que les conceptions classiques sur l'ictus hémiplegique paraissent devoir être complètement remaniées à la lumière des travaux modernes et méritent d'être étudiées dans un sujet de thèse.

Aussi prions-nous M. le Professeur Maurice Villaret de trouver ici l'expression de notre infinie reconnaissance pour avoir bien voulu nous confier ce travail où nous nous sommes efforcé de réunir, à la lumière des données nouvelles, les dernières acquisitions sur la pathogénie du ramollissement cérébral, cause la plus fréquente de l'ictus hémiplegique.

CHAPITRE PREMIER

Appareil Vaso-Moteur des Vaisseaux Cérébraux

La question de l'innervation vaso-motrice des vaisseaux cérébraux ayant été diversement interprétée par les auteurs, nous croyons utile de nous arrêter un instant sur ce sujet et d'autant plus que les manifestations de cet appareil vaso-moteur constituent le levier fondamental des phénomènes qui font l'objet de notre travail.

L'appareil vaso-moteur de l'arbre artériel du cerveau existe-t-il ?

Physiologistes, histologistes et philosophes d'un accord commun répondaient : non !

Parce que les premiers, s'adressant aux agents pharmacodynamiques susceptibles d'influencer l'appareil vaso-moteur des artères d'autres organes, ont constaté l'inefficacité de ces agents au niveau de l'arbre artériel du cerveau.

Parce que les deuxièmes n'ont jamais réussi à mettre en évidence des filets nerveux vaso-moteurs au niveau des vaisseaux cérébraux.

Parce que les troisièmes, envisageant la question à un point de vue métaphysique, voudraient que le cerveau, l'organe suprême, soit neutre, toujours identique à lui-même, exempt de toutes variations et d'action d'interdépendances fonctionnelles auxquelles sont soumis les autres organes de l'économie.

Malgré les difficultés que l'on rencontre dans l'étude des manifestations vaso-motrices des vaisseaux cérébraux, des recherches ont été faites et quoique sous une lumière encore pâle, on entrevoit déjà la solution de la question.

Cette innervation vaso-motrice cérébrale supposée lorsque l'innervation vaso-motrice des vaisseaux en général fut découverte, niée lorsque la preuve histologique en fit défaut au niveau des vaisseaux cérébraux, nous la voyons renaître dans les travaux modernes, tout en étant violemment combattue par les physiologistes et les histologistes.

Ainsi M. F. Bremer dit, que l'expérimentation physiologique, pendant ces vingt dernières années, a démontré par des méthodes précises, l'insignifiance sinon l'absence complète de l'innervation vaso-motrice des artères cérébrales. Pour lui les recherches histologiques étant reprises

récemment par Stöhl n'ont pas apporté la preuve histologique. Mais il ajoute : « En dépit de cette carence de preuves anatomiques, carence qu'explique la bénignité *quoad vitam* des phénomènes angiospatiques, la légitimité du concept nosologique de l'angiospasmus des centres nerveux est fondée sur un ensemble de preuves convaincantes :

1° Association ou alternance de phénomènes attribués à des spasmes vasculaires avec des manifestations angiospastiques périphériques ou viscérales.

2° Efficacité préventive ou curative de la médication vaso-dilatatrice.

3° Impossibilité d'expliquer autrement la symptomatologie que par une occlusion artérielle transitoire. »

Les arguments des physiologistes contre l'existence de l'appareil vaso-moteur des vaisseaux cérébraux, reposent sur les faits suivants : l'adrénaline est sans effet sur les segments annulaires d'artère cérébrale immergés dans un liquide physiologique oxygéné (Langendorff) ; lorsqu'on perfuse le cerveau de chien isolé entièrement de la boîte crânienne et en enregistrant les variations de l'écoulement veineux sous l'influence de différentes substances sympathico ou vagomimétiques (adrénaline, pilocarpine, muscarine), on ne provoque qu'une faible augmentation du débit veineux, expression d'une légère vasodilatation artérielle (Dixon et Halliburton) ; à l'examen au microscope binoculaire de la circulation du cortex

cérébral après application locale d'adrénaline ou en injection intraveineuse ou après excitation du sympathique cervical ou du centre vaso-moteur bulbaire on n'observe aucun effet vaso-constrictif (H. Florey).

Cependant les expériences de Biedl et Reiner, surtout celles de Viggers, très précises, faites avec un soin particulier (Bremer) montrent une légère diminution du débit veineux du cerveau isolé à la suite de l'addition d'adrénaline au liquide de perfusion. Pour expliquer ce fait, M. Bremer admet la persistance d'une faible innervation vaso-constrictrice sur une partie plus ou moins longue du trajet des gros troncs artériels de la base.

Toujours selon le même auteur, les réactions des artères cérébrales aux excitations directes, mécaniques, thermiques et électriques (démonstré par les expériences de H. Florey) et aux substances vaso-motrices à action directe sur la fibre musculaire (ions de Ba, Ca, Pb ; nitrites, pituitrine) ne se distinguent apparemment en rien des autres artères du corps.

« Mais elles ne paraissent pas posséder d'innervation vaso-motrice, ou si elle en possèdent une, elle est incomparablement moins efficace que celle des autres territoires vasculaires du corps, cœur et poumon exceptés. »

Si l'opinion de M. Bremer nous apparaît entourée du vague de l'imprécision où s'entremêlent la lueur d'une notion nouvelle, le doute de ce qu'on entrevoit et l'hésitation de vouloir en dégager une notion précise nous avons celle d'autres auteurs qui nient plus catégoriquement et franchement l'existence de l'appareil vaso-moteur des vaisseaux cérébraux.

M. Jean Lhermite dans « Les idées nouvelles sur la génèse de l'hémiplégie transitoire et du ramollissement cérébral (Encéphale 1928) » s'arrêtant longuement sur les expériences de H. Florey faites sous la direction des Professeurs Scherrington et Krogh, auxquelles nous avons fait allusion plus haut, conclut à l'absence d'innervation vaso-motrice cérébrale. Il s'étonne « de voir Florey, dont toutes les recherches tendent à démontrer de la manière la plus tangible l'absence de contraction des vaisseaux par la voie humorale et la voie nerveuse, admettre à la fin de son travail que dans certaines conditions pathologiques, l'artério-sclérose, par exemple, le spasme puisse s'établir sur les artères corticales et créer ainsi des accidents graves tels que les paralysies transitoires.

N'est-ce pas retomber ici de faits positifs dans une hypothèse hasardeuse ? »

L'auteur se rapporte à une remarque de H. Flemming et Naffziger selon laquelle il serait paradoxal que des vaisseaux sclérosés ou calcifiés, devinssent par cette modification structurale plus contractiles que des vaisseaux normaux.

La réponse à cette remarque nous la trouvons dans le même travail de M. Lhermite. Il est hors de doute que ce n'est pas le tissu scléreux, ni les plaques calcaires qui apportent un élément de contractilité; elles réalisent plutôt un élément de fragilité des parois vasculaires de la rupture et l'hémorragie en seraient le résultat. Mais laissons parler M. Lhermite, il nous expliquera à quel niveau de l'arbre artériel le spasme se produit.

« Il est curieux de noter également que dans les

faits d'oblitération incomplète, ce n'est pas toujours dans le territoire de l'artère la plus malade que se produit le ramollissement, car, fréquemment, on constate que l'artère du territoire symétrique à celui du siège du ramollissement présente une lumière beaucoup plus étroite que celle de son homologue » (Lhermite J.).

D'autre part, la simple chute de la pression artérielle qu'il met à l'origine de ces paralysies transitoires, sans l'intervention du spasme, ne nous permet pas de comprendre par quel mécanisme s'est réalisée la soudaineté d'apparition et de disparition des accidents dans l'observation rapportée par lui-même et que voici : « Nous avons personnellement observé un malade qui, à deux reprises, fut atteint d'hémiplégie droite absolue avec aphasie complète, à tel point qu'à la première attaque, le diagnostic du ramollissement central nous parut évident ; notre surprise fut grande, de voir le malade complètement rétabli vingt-quatre heures après l'installation de l'hémiplégie, d'une manière aussi soudaine que s'est faite la paralysie. »

N'est-ce pas là, comme le disait M. Bremer : l'impossibilité d'expliquer autrement la symptomatologie que par une occlusion artérielle transitoire ; et l'on pourrait ajouter : occlusion dont la cause efficiente ne pourrait être que le spasme.

Mais voilà, d'autre part, M. Tinel qui, avec une ténacité égale, apporte les premières pièces sur lesquelles va s'appuyer l'hypothèse de l'existence, de l'innervation vaso-motrice des vaisseaux cérébraux.

Il nous rapporte d'abord certains faits d'observations :

Les réactions vasculaires, dit M. Tinel, qui accompagnent certaines crises d'épilepsie, ont pu être parfois contrôlées au cours de trépanations. Elles seraient de deux types inverses : l'un, consistant en une vaso-dilatation intense, observée au cours de la crise et déterminant une congestion passive du cerveau, ne serait qu'une réaction secondaire, résultat de l'hypertension et de la contraction musculaire généralisée qui aboutit à une chasse sanguine vers le cerveau d'une part et de l'autre à une retostase veineuse.

« Dans d'autres cas, c'est au contraire comme symptôme prémonitoire de la crise une vaso-constriction intense avec ischémie complète de la surface du cerveau découverte qui a pu être observée au cours de la trépanation. Il s'agit ici indiscutablement d'un processus actif et primitif de vaso-constriction cérébrale par angiospasme. »

M. Tinel a observé la suppression fonctionnelle des centres nerveux par réflexe à point de départ douloureux. « J'ai rapporté, par exemple, le cas d'un malade où la crise de névralgie faciale provoquable à volonté, du reste, par la pression du nerf maxillaire supérieur, déterminant au bout de quelques secondes une paralysie complète du moteur oculaire commun. Si même la crise était particulièrement forte, on pouvait voir s'associer à la paralysie du M. O. C., une parésie faciale du même côté, puis un état subsyncopal accompagné d'étourdissements et de contractions rythmiques des membres, ébauche en somme d'une véritable crise d'épilepsie réflexe.

Chez un homme atteint de névrite brachiale, horriblement douloureuse, certains paroxysmes de la douleur provoquaient en effet un état syncopal avec pâleur subite de la face et apparition de petites convulsions rythmiques des membres supérieurs. »

Dans la migraine avec manifestations cérébrales telle que la perte de la vision momentanée d'un œil, les ophtalmologistes ont constaté par l'examen du fond de l'œil, au cours de la crise de cécité, la pâleur de la rétine, le spasme de l'artère centrale et la suppression des battements artériels, puis le rétablissement de la circulation rétinienne coïncidant avec le retour de la vision. Celle-ci pouvant se faire soit spontanément, soit sous l'influence d'un vaso-dilatateur énergique tel que, la nitrite d'amyl ou l'acétylcholine. Si l'angiospasme rétinien n'est pas levé, l'ischémie prolongée aboutit à la destruction des éléments rétiniens et à une cécité définitive.

Les mêmes susceptibilités physiologiques et pathologiques, dit M. Tinel, on les peut attribuer aux artères cérébrales, et on peut supposer des réactions vaso-motrices semblables dans les territoires cérébraux.

Chez les trépanés, sous l'influence de l'attention et surtout de l'émotion des réactions vaso-motrices considérables se seraient produites, les réactions obéiraient aux mêmes lois de la vaso-motricité, telles qu'on les observe au niveau des membres: s'exagérant ou s'atténuant suivant que l'on excite ou paralyse le sympathique. Le parasympathique jouerait également son rôle dans le maintien de l'équilibre régulateur.

Mais, alors que pour Mosso, l'émotion, l'attention

et la douleur déterminent d'une façon habituelle une vaso-dilatation cérébrale, MM. Tinel et G. Dumas croient se trouver en présence de réactions extrêmement variables, vaso-dilatation ou vaso-constriction, tantôt en concordance, tantôt en discordance avec les réactions vasomotrices de la circulation périphérique. La plupart du temps il s'agirait de réactions de vaso-constriction ou de vaso-dilatation actives et autonomes du cerveau.

Le seul fait de cette indépendance relative des réactions vasomotrices cérébrales, semblerait déjà manifester l'intervention pour le cerveau d'une innervation vasomotrice, semblable à celle de tous les autres territoires artériels. Cette notion serait confirmée par l'étude des excitations du sympathique et par l'action des agents pharmacodynamiques.

L'excitation générale du sympathique provoquée par le réflexe solaire, déterminerait une vaso-constriction des artères cérébrales parallèlement à la vaso-constriction périphérique (Tinel et Dumas).

Par contre, l'adrénaline produirait des « bouffées » spontanés de vaso-constriction locale, ne coïncidant en aucune sorte avec des modifications parallèles du pouls radial.

Sous l'action du tartrate d'ergotamine ces réactions vasomotrices du cerveau seraient supprimées.

Mais, expérimentalement, l'action vaso-constrictive de l'adrénaline en application locale ou en injection dans la carotide, ne se manifeste pas au niveau des artères cérébrales comme il se produit avec les artères d'autres organes. Cependant, après section du sympathique cer-

vical ou ablation du ganglion supérieur du sympathique cervical, les artères cérébrales obéissent aux mêmes lois générales de la vasomotricité que les artères des autres organes.

Pour expliquer cette inexcitabilité singulière des vaisseaux cérébraux à l'adrénaline, M. Tinel compare avec l'inexcitabilité de la pupille à l'état normal à l'adrénaline. L'action mydriatique, en application locale, de l'adrénaline ne se produit pas, parce qu'elle est corrigée immédiatement par la mise en jeu d'un système régulateur. Elle ne surviendrait qu'après qu'on a paralysé le vague par la belladone.

Donc, l'excitabilité pupillaire à l'adrénaline, est susceptible de se réveiller à l'occasion d'une rupture générale de l'équilibre vago-sympathique, ou, mieux encore, par la suppression locale de ce système correcteur.

Il en serait de même, lorsqu'on fait la sympathectomie cervicale chez l'animal, laquelle fait apparaître l'excitabilité à l'adrénaline des artères cérébrales.

« Si, à l'état normal, les artères cérébrales semblent inexcitables, c'est que leur excitabilité est masquée par les réactions correctrices d'un véritable système régulateur très riche, très sensible et très puissant... Mais nous voyons aussi qu'en bien des circonstances, cet équilibre si parfait est susceptible de se rompre, et nous comprenons pourquoi nous le voyons en effet, troublé dans certains cas pathologiques. Il y a manifestement des sujets, chez qui l'équilibre se trouve particulièrement instable, soit en raison d'une insuffisance constitutionnelle, soit à la suite des perturbations durables ou momentanées, locales ou

générales, que peuvent réaliser certaines infections, intoxications, dystrophies glandulaires ou viciations huméorales (Tinel).

Il en résulte que, si à l'état normal, les agents pharmacodynamiques susceptibles d'influencer le système nerveux végétatif, restent sans effet sur les vaisseaux cérébraux, il n'en existe pas moins l'innervation vasomotrice de ces vaisseaux, mais elle serait assurée par un système régulateur extrêmement riche sensible et puissant, susceptible de corriger instantanément l'effet de ces agents ; et pour que celui-ci se produise, il faut une rupture préalable de cet équilibre régulateur, soit par un état pathologique, soit expérimentalement par la sympathectomie cervicale.

Quant aux preuves histologiques de cette thèse, elles sont encore rudimentaires ou mieux, elles n'existent pas à l'heure actuelle.

M. Tinel dit n'avoir jamais réussi à mettre en évidence le moindre filet vaso-moteur, accompagnant une artériole cérébrale. Mais il ajoute :

« Qu'un observateur hollandais Stöhr, virtuose des imprégnations argentiques, a pu réussir à déceler, le long des artérioles et des veinules du cerveau, au niveau même parfois des capillaires et dans la trame si fine des toiles choraïdiennes, tout un réseau de fibres nerveuses sympathiques extrêmement fines, mais dont l'existence semble vraiment indiscutable ».

Mais, si la valeur de ces faits est contestée par la plupart des auteurs, on ne saurait nier celle des cas rapportés par M. Tinel qui gardent une valeur réelle.

CHAPITRE II

Physiologie Pathologique

En 1843, dans son traité du Ramollissement du cerveau, Durand-Fardel partisan de la théorie inflammatoire du ramollissement cérébral, s'élevait, contre l'hypothèse d'Abercrombie qui considérait « le ramollissement de la pulpe cérébrale, comme analogue à la gangrène qui survient dans les autres parties du corps... L'ossification des artères dans une grande étendue est très commune chez les vieillards ; elle paraît être fréquemment la cause de l'apoplexie avec extravasation de sang dans le cerveau ; si commune aux dernières périodes de la vie. Il me paraît donc extrêmement probable, que

cette ossification peut déterminer cette lésion particulière d'une partie du cerveau d'où naît le ramollissement.

Plus loin, il cite un passage d'un article du Docteur Henroz publié dans le journal *l'Expérience*, du 27 août 1840, à propos des faits rapportés par le Docteur Robert Law concernant le ramollissement cérébral.

« Les observations que nous venons de citer, dit-il, présentent encore un autre intérêt en sanctionnant les doctrines, que quelques médecins modernes qui, loin de vouloir regarder tout ramollissement du cerveau comme le résultat de l'inflammation, en ont établi deux variétés dont une analogue à la gangrène. Nous-même avons vu une fois le ramollissement du cerveau, coïncider avec un rétrécissement considérable de l'orifice auriculo-ventriculaire gauche et une autre fois, nous l'avons vu se déclarer subitement chez un malade affecté du rhumatisme articulaire aigu, pour lequel il avait été saigné très abondamment ».

Voilà les faits tels qu'ils étaient à cette époque et tels que nous les trouvons actuellement sans qu'on y trouve rien de changé, rien de surajouté, si ce n'est la façon de les interpréter.

Mais si les auteurs de cette époque parlaient d'une analogie entre le ramollissement cérébral et la gangrène des extrémités, ayant en vue leur étiologie, nous en avons fait allusion dans le but d'établir l'analogie au point de vue physio-pathologique. Car, si tout le monde était d'accord, jusqu'à ces dernières années pour trouver à l'origine de tout foyer nécrobiotique, l'obstruction complète de la lumière de l'artère correspondante (embolie, artérite

oblitérante, compressions, corps étranger), actuellement le même processus éclairé sous une nouvelle lumière nous apparaît bien différent dans son mécanisme, sinon toujours du moins dans bien des cas, où l'oblitération artérielle a été mise en défaut.

M. le Professeur Maurice Villaret et son collaborateur le Docteur Justin-Besançon, se basant sur de nouvelles conceptions, se sont attaqués à ce domaine et ont frayé déjà un chemin, là où des phénomènes complexes d'ordre neuro-vasculaire s'intriguent et rendent l'observation difficile. Grâce aux deux textes, à l'histamine (capillaro dilatatrice) et à l'acétylcholine (artériolo dilatatrice), ils ont réussi à dissocier certains syndromes pathologiques concernant les affections vasculaires périphériques. C'est à leurs travaux portant sur la physiologie pathologique de ces affections que nous allons nous adresser pour nous aider par analogie dans l'interprétation de la physiopathologie du ramollissement cérébral. « L'arrêt du cours du sang dans une artère, nous disent-ils, peut être déterminé aussi bien par oblitération, que par un spasme. Il est une notion qu'il faut combattre avec énergie, c'est celle du caractère transitoire des spasmes vasculaires. Bien au contraire, le spasme artériel offre bien souvent un caractère de permanence, sinon absolu du moins très suffisant pour ressembler en tous points à une oblitération ».

L'observation rapportée par Lian d'une artérite où l'arrêt prolongé du lipiodol injecté a fait penser à une oblitération artérielle, ce qui n'a pas été confirmé ulté-

rieurement sur la jambe amputée, vient en faveur de cette manière de voir.

Nous croyons utile de rapporter ici les deux cas de claudication intermittente, rapportés par MM. Villaret et Justin-Besançon, dont l'interprétation nous semble particulièrement intéressante : « L'interprétation classique de ce phénomène, disent ces auteurs, est que le débit sanguin fourni par l'artère sténosée, est suffisant pour assurer la circulation du membre au repos, mais qu'il n'a un plafond trop bas pour les quantités de sang considérables, que demande la contraction musculaire lors de la marche.

Dans cette conception classique, on semble admettre que le débit artériel reste constant, ou n'augmente que fort peu lors de la marche, d'où les troubles fonctionnels observés.

Les deux observations suivantes, nous font émettre une opinion sensiblement différente : nous pensons que, lors de la marche, il s'ajoute à la sténose anatomique des artères un spasme fonctionnel qui diminue encore leur calibre.

Dans un cas, il s'agissait d'un syndrome de Raynaud d'une intensité telle, qu'il avait nécessité deux amputations successives d'orteils. Or, le malade avait remarqué de longue date, qu'en frottant le plancher avec le pied, le membre inférieur devenait totalement blanc et froid, puis presque aussitôt une crampe arrêtait ses mouvements, après repos, le pied se réchauffait. L'opposition de la pâleur du tégument, précédant la crampe musculaire indique bien qu'il y avait chez ce malade, un

spasme vasculaire surajouté à la déficience circulatoire habituelle. Quelques injections d'acétylcholine, en faisant cesser le spasme, ont fait également disparaître la claudication intermittente.

Dans une deuxième observation, il s'agissait d'une claudication intermittente de coupe artérielle, datant de plusieurs mois, qui céda brusquement aux injections d'acétylcholine. Comme on ne peut admettre, que la drogue injectée ait débouché instantanément des artères oblitérées, force est donc de penser qu'elle a agi en supprimant le spasme qui se produisait au moment d'un effort ».

« Le spasme artériolaire, peut-il déterminer de la gangrène ? nous répondrons affirmativement à cette question. Nous possédons actuellement plusieurs observations de syndrome de Raynaud grave, ayant déterminé des troubles trophiques importants ; or, dans ces cas le spasme artériolaire a cédé d'une façon absolument immédiate dès la première injection d'acétylcholine. L'influence si rapide, de ce médicament fait donc rejeter l'hypothèse d'une lésion anatomique, constituée à l'origine des lésions sphacéliques, dans nos observations. Force est donc, d'admettre que, dans ces cas, le spasme artériolaire était à l'origine du sphacele.

Loin de nous, cependant, la pensée de contester l'importance d'un substratum anatomique d'artériolite à l'origine du syndrome de Raynaud. Les constatations histologiques de Grenet, de De Gennes et Issac Georges, de Lion ont montré de façon évidente, l'existence de lésions constituées des artérioles. Celles-ci jouent le rôle d'épine

irritative et sont bien le principe nerveux des accidents » (MM. Villaret et J. Besançon).

Que faut-il en conclure ?

C'est que, sur un fond d'artérite ou d'artériolite primitive, vient se greffer le spasme pour constituer un complexe morbide qui, dans la suite ne fera qu'exagérer ses propres constituants. Plus le spasme se reproduira, plus l'état de l'artère s'aggravera. Ce qui sera une nouvelle cause d'accentuation du spasme et vice-versa jusqu'au moment où la gravité de ces troubles fonctionnels sera poussée à un tel point que ses efforts nocifs, vont équivaloir ceux relevant d'un trouble organique, c'est-à-dire aboutiront à des désordres anatomiques, tels que la gangrène au niveau des extrémités ou au ramollissement cérébral au niveau du cerveau.

Cette action réciproquement néfaste, par quel mécanisme se réalise-t-elle ?

Nous croyons que, sous l'influence des causes imprimant les modifications dans le régime circulatoire, se produisent des réactions vaso-motrices, qui se font sentir surtout au niveau des points lésés de l'artère. A ce niveau, les réponses étant pathologiquement exagérées, un spasme prolongé se produirait d'où une ischémie consécutive dans son territoire. Nous avons vu, que chez ce malade qui présentait la claudication intermittente, les modifications de la circulation par le frottement du pied contre le plancher, déclanchaient les réactions vaso-motrices aboutissant au spasme vasculaire.

Pourquoi, ne pas admettre que sous l'influence des facteurs déterminant des modifications tensionnelles dans

la circulation générale, et agissant par retentissement sur la circulation locale, des réactions vaso-motrices du même ordre, ne puissent se produire au niveau des vaisseaux cérébraux lésés.

Aussi, à propos des considérations sur la physio-pathologie des crises vasculaires cérébrales, le Professeur Pal nous dit que, « sous l'influence de l'hypertension, des contractions généralisées ou localisées des vaisseaux cérébraux se produisent chez des individus prédisposés... Les processus vasculaires qui surviennent dans ces conditions sont ordinairement de nature transitoire, c'est-à-dire que le spasme se reproduit à toutes les occasions favorables. Ce n'est pourtant pas toujours le cas : parfois la contraction ne disparaît pas aussi vite, et là où elle s'est montrée, il subsiste une lésion anatomique. C'est à cette circonstance, que dans la suite, après la mort, on doit de trouver un œdème ou un ramollissement localisé ».

D'autre part, on a observé la localisation du spasme au niveau des artères périphériques et viscérales, soit successivement, soit simultanément. Il y a une trentaine d'années déjà, que ce fait a été constaté par Hirtz, qui y fait allusion dans le Bulletin Médical. Dans la maladie de Raynaud, écrit-il, on a surpris le spasme non seulement du côté des membres mais même sur les artères de la rétine où Cordier (de Lyon), a pu le déceler à l'ophthalmoscope.

Nous avons vu que, pour Bremer, l'association ou l'alternance des phénomènes attribués à des spasmes vasculaires, avec des manifestations angiospastiques périphé-

riques ou viscérales constitue une des preuves convaincante de la légitimité du concept nosologique de l'augio-spasme des centres nerveux.

Et plus loin nous verrons dans les observations rapportées par M. Cl. Vincent, que l'auteur a constaté au niveau des différents viscères (rate, cœur) des infarctus dont les artères correspondantes présentaient les mêmes lésions et la même perméabilité qu'au niveau du ramollissement cérébral survenu lors d'un même ictus.

Ces faits plaident, en faveur du même processus morbide et de l'analogie que nous avons voulu établir entre les phénomènes nécrobiotiques observés au niveau du cerveau et ceux relatés en ce qui concerne d'autres viscères ou au niveau des extrémités. C'est toujours le même mécanisme qui entre en jeu.

CHAPITRE III

Pathogénie

L'étude physio-pathologique du ramollissement cérébral, nous a montré qu'à côté des facteurs d'oblitération artérielle complète, il faut laisser une large place à un autre élément dominé, comme l'ont souligné Charles Foix et Hillemand, par la notion des lésions artérielles sans obstruction totale de l'artère correspondant au territoire nécrosé.

En effet, si nous nous rapportons aux chiffres fournis par ces auteurs et en éliminant des 63 cas les 7 cas d'embolie, il reste 56 cas dont :

- 12 cas d'oblitération totale ;
- 14 cas d'oblitération subtotale ;
- 30 cas d'oblitération incomplète.

Même si l'on joint au nombre des oblitérations totales, celui des oblitérations subtotaies, on aura toujours un chiffre (26) inférieur à la moitié des cas. Il est évident donc, que les lésions artérielles importantes sont la règle, mais que l'oblitération artérielle complète est le cas rare. Les auteurs se demandent même si, dans bon nombre de cas, l'oblitération ne s'est pas poursuivie et complétée après la production du ramollissement, ce qui augmenterait encore le chiffre des cas avec perméabilité artérielle à l'origine du ramollissement cérébral.

« Il résulte encore de ceci, disent les mêmes auteurs, qu'un sujet qui fait un ictus par ramollissement cérébral, n'est que dans un nombre restreint de cas (embolie, thrombose complète) un malade, qui bouche brusquement une artère. Dans la règle, c'est au contraire un sujet qui présentant des artères fort malades, mais qui ne sont vraisemblablement pas plus malades le jour de l'ictus que la veille ou l'avant veille, fait cependant brusquement une nécrose du territoire insuffisamment irrigué ».

L'intérêt pratique que l'on peut tirer de ces constatations est considérable, car elles supposent de toute évidence la nécessité de l'intervention d'une cause occasionnelle qui selon MM. Foix et Hillemand est celle du spasme artériel, sur lequel la thérapeutique peut agir.

On peut également incriminer le spasme artériel dans les accidents cérébraux, observés par M. Cl. Vincent chez deux malades qui ont subi une forte saignée (800 gr.) suivie d'une chute brusque de la tension artérielle chez le premier de 25/12 à 21/12 ; chez le deuxième de 28/12 à 21/12. Ces malades ont présenté dans les heures qui

suivirent la saignée un ictus apoplectique avec perte de connaissance et au réveil : aphasie avec hémiplegie. Ces deux cas montrent l'influence de la chute tensionnelle dans le déclenchement du spasme artériel chez des sujets à artères cérébrales athéromateuses.

M. Cl. Vincent souligne dans son rapport, « qu'il a été pratiqué une coupe sur les troncs artériels et sur les tranches tous les cinq millimètres environ, les foyers cérébraux et les régions avoisinantes saines ont été coupées en série. En aucun point les artères principales ou leurs branches ne sont obstruées complètement ; le chenal est en général rétréci, mais cependant libre les lésions consistent en foyers athéromateux non oblitérant intéressant principalement la mesartère ».

Au niveau des artères correspondant aux infarctus d'autres viscères (rate, cœur) on n'a trouvé que des lésions athéromateuses mais pas d'oblitération complète « même dans le rétrécissement mitral dit-il, j'ai observé des infarctus du cerveau bihémisphériques symétriques ou presque symétriques s'étant produit lors d'un seul ictus, sans embolie, sans thrombose. Il étaient apparus à la phase de syncope prolongée d'une même crise de tachycardie paroxystique.

Je crois pouvoir dire qu'une chute de la tension sanguine prolongée peut être suivie d'infarctus sans qu'il existe d'embolie, sans qu'il existe de lésions des parois artérielles. Le spasme des vaisseaux joue-t-il un rôle, n'en joue-t-il pas ? Je ne saurais le dire ».

Ainsi nous voyons à propos de ces observations que l'auteur tend à rendre responsable de la défectuosité de

L'irrigation dans le territoire nécrosé la spoliation sanguine massive qui en entraînant la chute de la tension artérielle ne permettrait pas à celle-ci de forcer l'obstacle constitué par le vaisseau rétréci et sclérosé. Mais Ch. Foix et Hillemand pensent que c'est précisément par suite de cette diminution de la masse sanguine, que les artères réagissent par du spasme. Il serait différent le cas de ceux qui présentent une insuffisance cardio-artérielle où l'organisme ne pouvant plus réagir contre la chute tensionnelle progressive, l'abord sanguin au niveau des territoires correspondant aux artères particulièrement rétrécies, sera considérablement diminué et d'une façon prolongée. Tel paraît être le cas des observations rapportées par M. A. Dumas qui, ayant constaté chez certains vieillards une chute progressive de tension artérielle, admet que c'est cette chute tensionnelle, qui jointe à la lésion artérielle entraîne l'oblitération du vaisseau.

Ch. Foix et Hillemand concluent de ces faits, que tout au moins chez les vieillards et même au cas de ramollissement par artérite, il faut faire à l'insuffisance cardio-artérielle une place à côté du spasme.

M. Chavany ajoute un autre facteur, qui tient au milieu sanguin lui-même. Il s'agirait soit d'un trouble de la coagulation du sang, soit d'une perturbation de la viscosité sanguine, fréquemment observées chez les artério-scléreux, dont le sang est souvent hypervisqueux et plus riche en cholestérine qu'à l'état normal.

D'autre part, M. Dufour parlant de la pathogénie des paralysies urémiques, insiste sur le fait que ces accidents transitoires et récidivants sont commandés par un état

de ramollissement cérébral, qui n'extériorise les réactions cliniques les plus évidentes qu'à l'occasion d'une recrudescence de l'auto-intoxication urémique.

De cette multiplicité de facteurs qui interviennent dans la pathogénie du ramollissement cérébral, nous devons retenir le rôle prépondérant de la lésion artérielle plus ou moins importante, sur laquelle viendra se surajouter le spasme pour achever l'oblitération de sa lumière ; les variations brusques de la tension artérielle, qui déclanchent le spasme artériel et les perturbations de la viscosité sanguine, contribuant pour une certaine part dans la défectuosité de l'apport sanguin au niveau des territoires dont les artères correspondantes sont déjà en déficience fonctionnelle.

CHAPITRE IV

Propriétés Pharmaco-Dynamiques et Physiologiques de l'Acétylcholine

L'étude des propriétés pharmacodynamiques et physiologiques de l'acétylcholine, a fait l'objet de nombreuses recherches de la part des auteurs français et étrangers, mais l'histoire de son application clinique n'est pas longue; elle remonte à peine à quelques années. C'est en 1926 que, pour la première fois, l'acétylcholine a été introduite en thérapeutique par MM. le Professeur Villaret et le Docteur L. Justin-Besançon. La mise au point de ses propriétés, nous la devons à leurs recherches expérimentales, qui ont permis de sortir l'acétylcholine du domaine pharmacodynamique et de l'introduire dans celui de la thérapeutique.

Le produit qui a servi à leurs recherches est le chlorhydrate d'acétylcholine. Sa formule est :



c'est-à-dire un chlorhydrate d'ammonium quaternaire, dont trois des valences sont saturées par des radicaux méthyle et la quatrième par un reste d'acétate éthylique.

Au point de vue physique, c'est une poudre blanche extrêmement avide d'eau et s'altérant facilement dans ses solutions aqueuses, en perdant une partie de son activité physiologique.

MM. le Professeur Maurice Villaret et le Docteur Justin Besançon sont arrivés à obvier à ce défaut, en réalisant la préparation d'un produit donnant des résultats constants.

La toxicité de ce produit a été évaluée à vingt ou trente centièmes de mmgr, par kgr. ; chez le lapin en injection intra-veineuse dans 2cc. de sérum physiologique, la mort étant déterminée par la chute de la tension artérielle.

Au point de vue pharmacodynamique, l'acétylcholine serait douée d'une activité extrêmement puissante. Son action dépressive sur la pression artérielle étant 100.000 fois plus grande que celle de la choline, alors que sa toxicité ne serait augmentée que de 3 fois par rapport à celle de la choline.

C'est Hunt et Taveau, qui ont établi en 1910 qu'elle

doit cette propriété particulière à l'introduction du radical acétyl dans la formule de la choline.

Cependant son activité varie dans d'énormes proportions avec la voie d'introduction, ce qui tient à son extrême fragilité en solution aqueuse. Ainsi, par exemple, son action serait nulle par voie digestive, alors que, par injection sous-cutanée, l'acétylcholine est très active et présente l'avantage d'être très maniable ; l'écart entre la dose active et la dose toxique étant considérable. Par voie intra-veineuse son activité est encore beaucoup plus grande.

Son élimination par le rein, se fait dans des proportions qui correspondent à son activité suivant la voie d'introduction. On n'en trouvera pas dans les urines lorsqu'elle est administrée par voie digestive. On en décèlera un peu après injection de 25 à 250 mgr. sous la peau, et beaucoup plus par administration intra-veineuse.

L'action dépressive de l'acétylcholine sur la pression artérielle, a été démontrée pour la première fois par Hunt et Taveau. Les résultats des travaux de Hunt, remontant à 1918, ont été confirmés par les recherches de MM. le Professeur Maurice Villaret et du Docteur L. Justin-Besançon, c'est dire que l'acétylcholine détermine une vaso-dilatation artériolaire surtout au niveau de la peau, alors qu'elle est relativement faible dans la zone splanchnique, contrairement à ce qu'on obtient avec les nitrites. Elle entraîne une légère vaso-dilatation rénale (Raymond-Hamet). Elle n'amène pas de vaso-dilatation pulmonaire.

De plus, ces auteurs ont prétendu établir que l'acétylcholine est antagoniste de l'adrénaline, dont elle anihile les effets. Et plus particulièrement en ce qui concerne les artères du système nerveux central, dans une communication publiée dans la Presse médicale M. le Professeur Maurice Villaret, M^{me} Schiff-Wertheimer, MM. L. Justin-Besançon, René Cachera et Benech ont établi qu'en injectant simultanément ou successivement dans la veine de l'acétylcholine et de l'adrénaline à des doses respectives, telles que l'action hypertensive de cette dernière l'emporte, on observe une dilatation de l'artère rétinienne en pleine hypertension adrénalinique. Cette constatation montre la possibilité de dilater par l'acétylcholine les artères du système nerveux central, avec une vaso-constriction adrénalinique concomitante de tous les autres vaisseaux, laisse entrevoir l'idée en cas d'ictus hémiplegique ou d'amaurose consécutive à une hypotension brutale d'injecter simultanément de l'adrénaline pour relever la pression artérielle et de l'acétylcholine pour lever le spasme des artères cérébrales.

Signalons encore que, l'atropine à une certaine dose empêche l'action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine et, d'autre part, le fait intéressant constaté par O. Voss que l'action vaso-dilatatrice de l'acétylcholine serait plus marquée lorsqu'il ya un excès de K dans les humeurs, alors qu'un excès de Ca inverserait son effet.

Quant à l'action de l'acétylcholine sur le cœur et les fibres musculaires lisses, elle est la même que celle des autres excitants du parasympathique.

Après cette étude brève des propriétés pharmacody-

namiques de l'acétylcholine nous allons aborder la question de son application clinique. C'est ici que les expérimentateurs se sont heurtés à de grosses difficultés, lorsqu'il a fallu établir les doses efficaces chez l'homme.

« D'une façon générale il nous a semblé, disent M. le Professeur Villaret et ses collaborateurs, que chez le sujet normal la tolérance à l'acétylcholine était infiniment plus grande que celles que nous aurions pu calculer d'après l'extraordinaire sensibilité de certains animaux à ces poisons. Par étapes successives et sous un contrôle clinique et physiologique constant nous sommes arrivés à injecter des doses que nous n'aurions pas osé employer d'après les données du laboratoire ».

Voies d'administration : La voie buccale est à rejeter, l'acétylcholine ainsi absorbée restant inactive.

L'injection intraveineuse est une voie d'exception (crise de tachycardie paroxystique) ; on injecte quelques centigrammes d'acétylcholine diluée dans une grande quantité de sérum et en poussant très lentement.

L'injection sous-cutanée est la voie de choix. Elle sera strictement hypodermique, en s'assurant bien, en tirant sur le piston de la seringue, qu'on n'est pas à l'intérieur d'un petit vaisseau. Cette injection est absolument indolore et ne s'accompagne d'aucune réaction locale ni générale, sauf parfois d'une très légère chute de la pression artérielle.

CHAPITRE V

Traitement de l'Ictus Hémiplegique par les Ethers Sels de la Choline en particulier par l'Acétylcholine

Les premiers soins à donner à ces malades sont d'ordre général : le malade sera étendu sur un lit, la tête et le cou dégagés de toute entrave. Repos et calme absolu.

Puis il faut éliminer, dans ces cas, le diagnostic d'hémorragie cérébrale qui contre-indique le traitement par l'acétylcholine. L'âge du malade, relativement plus jeune dans ce cas, ses antécédents, la notion d'un mal de Bright, l'examen de la pression artérielle, le début brusque de l'hémiplégie permettent déjà une orienta-

tion. La ponction lombaire apporte les éléments décisifs dans ce diagnostic différentiel. Le diagnostic d'hémorragie cérébrale, étant éliminé il se pose la question de la saignée.

En 1927, Charles Foix a préconisé une saignée peu abondante : 100 à 150 gr. Ou bien la pose de six ventouses scarifiées ou mieux six sangsues, trois à chaque mastoïdes. Les sangsues agiraient plutôt par l'action anticoagulante de l'hirudine que par la masse sanguine qu'elles soustraient.

Nous savons actuellement que la saignée est non seulement inutile, mais dans bien des cas elle est nuisible. Et M. Barré insiste sur la nécessité « à modifier le traitement trop univoque des hémiplegies récentes en se rappelant que la saignée, la glace, la purgation peuvent augmenter et considérablement parfois, la gravité des troubles qu'on veut guérir ».

Cependant la saignée reste indiquée dans les cas suivants :

De façon absolue, lorsque le malade présente des signes d'urémie, le taux d'urée sanguine étant excessif.

Lorsque le malade fait des accidents délirants ou convulsifs sans signes de lésions en foyer (accidents de chlorurémie).

Lorsqu'il présente des signes de stase pulmonaire (œdème subaigu, partiel ou aigu) (P. Cossa).

A part ces cas particuliers, on aura recours immédiatement à la médication antispasmodique.

Nous ne ferons ici qu'énumérer les substances auxquelles on s'adressait pour combattre le spasme avant

l'introduction de l'acétylcholine en thérapeutique : belladone, extrait thébaïque, benzoate de benzyle, trinitrine, nitrites, etc.

Et c'est l'acétylcholine qui constitue aujourd'hui le traitement héroïque de l'ictus hémiplégique par spasmes vasculaires. Il est, cependant, une notion que l'on doit avoir présente à l'esprit, c'est celle de la précocité de son administration. L'extrême fragilité des cellules nerveuses commande une intervention d'urgence. Et les faits cliniques prouvent que plus l'administration de la drogue est faite près de l'accident, meilleurs sont les résultats.

L'acétylcholine sera administrée sous forme de chlorhydrate d'acétylcholine à la dose de 0 gr. 20 en injection sous-cutanée, avec les précautions indiquées plus haut.

Cette injection, répétons le encore une fois, doit être faite d'une façon aussi précoce que possible, dans les premières heures qui suivent l'ictus.

La même dose sera renouvelée tous les jours pendant quinze à vingt jours.

Chez les syphilitiques le traitement par l'acétylcholine sera associé au traitement antispécifique.

Bien entendu on complètera ce traitement par la lutte contre certaines complications qui peuvent survenir en pareil cas : broncho-pneumonie, escarre des fesses, stase stercorale, injection urinaire. On préviendra ces complications par l'hygiène de la bouche et désinfection des voies aériennes supérieures ; par une asepsie rigoureuse du siège, lavement, sondage de la vessie, etc...

OBSERVATIONS

OBSERVATION PREMIÈRE

Docteur M. Thomas

Le 18 septembre 1929, un coup de téléphone m'appelle en toute hâte auprès d'une de mes malades, qui, me dit son fils, vient d'être prise d'une attaque. J'arrive une dizaine de minutes après et la trouve assise dans un fauteuil, la figure violacée, la bouche déviée, les yeux hagards et tout le côté gauche animé de mouvements cloniques très violents. La malade, femme de 60 ans, obèse grosse hypertendue, avec tension artérielle oscillant entre 22-12 et 25-13 au Vaquez-Laubry, une urée sanguine n'ayant jamais dépassé 0 gr. 42, avait encore sa connaissance et me dit avec beaucoup de difficulté : « J'ai une attaque ».

Ma première impression fut que la pauvre femme avait raison et que nous nous trouvions en présence d'une grosse hémorragie cérébrale chez une hypertendue irréductible. Je prescrivis 4 à 5 sangsues au niveau de la région mastoïdienne droite, un bain de pieds sinapisé et un lavement purgatif. Une demi-heure à peine après ma première visite s'était écoulée que la scène avait malheureusement changé ; le tableau clinique s'était terriblement aggravé. La malade, le faciès encore plus vultueux, était dans le coma ; la respiration était stertoreuse, le pouls incomptable, une sueur visqueuse et froide

inondait la face et les mains de la malade. Le relâchement du sphincter vésical venait encore assombrir le tableau. La malade, après avoir présenté très rapidement une impression ressemblant à du cheyne-Stockes, s'arrêta de respirer. La figure violacée devint terreuse, la bouche s'ouvrit toute grande et se referma à deux ou trois reprises comme dans un rictus agonique et j'eus nettement l'impression que cette fois tout était fini, bien fini.

A ce moment, la malade eut comme un petit hoquet, suivi peu après par une ébauche d'inspiration. Pour ne pas continuer à donner l'impression de ma totale impuissance, je pris rapidement ma seringue je préparai la solution de dix centigrammes d'Acécoline, que j'injectai dans la région deltoïdienne, sans prendre le temps de rien faire bouillir. Peu après, la respiration reprit un rythme plus régulier, mais pour rester toujours stertoreuse ; la malade demeurait toujours dans le coma.

J'y retournais environ deux heures après l'injection, convaincu que malgré l'Acécoline tout devait être fini, lorsqu'à ma grande surprise, je fus reçu par la malade, qui, les yeux très éveillés, me tendis la main gauche toujours animée de quelques mouvements cloniques, et qui me dit presque distinctement, malgré la déviation encore persistante de la bouche : « Je vous remercie ».

Le lendemain matin, ma première visite fut pour la ressuscitée. L'amélioration s'était continuée et la malade me reçut me saluant gaiement de la main gauche dont elle remuait les doigts comme si la veille rien ne s'était passé. Elle pouvait aussi remuer sa jambe, l'étendre et la fléchir au commandement. Les jours suivants et grâce à une injection quotidienne de 0 gr. 10 d'Acécoline, la situation continuait à s'améliorer dans des proportions inespérées, au point qu'actuellement, c'est à dire 40 jours après le dramatique incident l'état de la malade est infiniment meilleur qu'il ne le fut jamais depuis janvier 1925 époque à laquelle j'avais commencé à lui donner mes soins et user de toutes les ressources thérapeutiques usitées en pareil cas.

OBSERVATION II

Docteur M. Flipo

S., à Leynhae : Homme de 69 ans, ayant présenté huit jours avant notre première visite un coma de courte durée ; il présente depuis une hémiplegie droite avec aphasie qui n'a pas présenté de tendance à l'amélioration. Avant notre arrivée le traitement s'était borné en applications de sangsues aux mastoïdes et en une potion acétate, todd, spartéine.

La paralysie du bras droit est complète sans contracturè, la jambe droite est capable d'ébaucher quelques très légers mouvements. Les réflexes du côté atteint sont disparus. Il n'y a pas de signes de spasmodicité, pas de déviation conjuguée de la tête et des yeux.

La parole est très difficile, bredouillée ; les enfants du malade arrivent cependant quelquefois à le comprendre, mais il nous est impossible de distinguer un seul mot. Le malade, lorsqu'on le commande, ne peut plus désigner une fourchette, une cuiller, mais il désigne correctement un couteau, un mouchoir et obéit aux ordres simples : tirer la langue, fermer les yeux.

Le cœur est faible et irrégulier, la tension au Vaquez 17,9 cm.

10 centigr. d'acétylcholine sont injectés lentement sous la peau de la cuisse après avoir vérifié que l'aiguille ne se trouve pas dans une veinule. Aucune réaction locale ni générale ne se produit après la piqûre. Le soir même, soit environ quatre heures après l'injection, les enfants du malade constatent que la parole est plus compréhensible ; cette amélioration s'accroît dans la journée du lendemain.

Le malade, revu par nous le surlendemain, parle assez facilement ; il y a encore quelques troubles dans les réponses. Le malade soulève légèrement son avant-bras et contracte faiblement les muscles de la jambe et de la cuisse. Le réflexe rotulien est réapparu.

Nous pratiquons une nouvelle injection hypodermique de 10 centigr. d'acétylcholine. Une heure après cette injection, survient une nouvelle amélioration très sensible : le malade parle couramment et il fléchit le genou droit.

Quatre jours après la première piqûre, douzième jour après son ictus, le malade se sert de son bras avec un peu de lenteur, il peut se tenir debout, marche avec hésitation. La parole est absolument normale et la famille déclare que le malade est « comme avant ». La pression est à 16 1/2-9 1/2. En dehors des deux injections d'acétylcholine, le malade n'a reçu que quelques gouttes de digitaline *per os*. Le malade a repris à partir de ce moment une vie sédentaire : son état général est resté médiocre (asystolie à peu près irréductible) et il est mort quinze jours après, probablement par syncope cardiaque, sans avoir été revu entre temps.

OBSERVATION III

Docteur M. Flipo

M..., à Boisset. Il s'agit d'une vieille femme que nous soignons depuis longtemps pour des crises d'asystolie de plus en plus graves et de plus en plus rebelles ; nous sommes appelé le 26 juillet pour « une attaque » : la femme est en coma complet depuis la veille au soir, la face est pâle, le pouls misérable. Les réflexes sont abolis du côté droit et il existe une paralysie faciale gauche ; le bras droit retombe absolument flasque. Tension artérielle : 12-10 (chiffres analogues à ceux trouvés quinze jours avant). Le cœur est extrêmement irrégulier.

Nous pratiquons à 3 heures de l'après-midi une injection hypodermique de 20 centigr. d'acétylcholine. A 4 heures, soit une heure après, la malade a repris connaissance.

Il y a une aphasie motrice et hémiplegie droite complète. Vers 5 heures, la malade commence à remuer faiblement le poignet et l'avant-bras droit. L'amélioration s'accroît au cours de la nuit, pendant laquelle la malade avale trois granules de digitaline au 1/10^e de milligramme. La parole est encore très mal articulée, mais la malade arrive cependant à se faire comprendre.

Le lendemain, nouvelle injection de 20 centigr. d'acétylcholine. Une demi-heure après, la parole s'améliore notablement, la malade

soulève assez facilement le bras au-dessus du plan du lit (chose complètement impossible une heure avant) et la flexion du genou et du pied est assez rapide et énergique.

Le cœur étant encore très mauvais, trois granules de digitaline sont encore prescrits pour le lendemain.

La tension artérielle prise avant la piqûre était à 13-10. La malade veut boire, mais avale de travers.

Le lendemain (troisième jour), le mieux s'est accentué et la malade a but de la tisane, mangé des raisins, pris ses granules de digitaline sans s'étrangler. Une piqûre de 20 centigr. d'acécoline est encore faite.

Le quatrième jour de la maladie, le retour à la normale est complet : il ne reste plus trace de l'hémiplégie et des troubles de la parole.

Trois jours plus tard, un syndrome de Raynaud se développe aux membres inférieurs. La douleur est très vive surtout à droite, les pieds sont froids et livides. Une injection de 10 centigr. d'acétylcholine est faite : elle donne en une heure et demie un résultat parfait à gauche (le membre se réchauffe, les douleurs disparaissent), à droite, le membre se réchauffe et se recoloré, mais la douleur persiste quoique très diminuée ; cependant l'amélioration est telle que la malade fait dire de ne pas venir le lendemain.

Dix jours plus tard, survient une nouvelle hémiplégie droite vers la fin de la nuit. Une injection de 20 centigr. d'acétylcholine, faite à 10 heures du matin, amène la disparition complète des phénomènes paralytiques avant midi.

Cinq jours après, nouveau syndrome de Raynaud qui exige deux piqûres de 20 centigr. d'acétylcholine à quarante-huit heures de distance l'une de l'autre pour rétrocéder.

Dans les jours suivants, la malade put se lever et reprendre ses occupations dans la maison.

Deux mois après, elle devait succomber au cours d'une crise d'asystolie.

OBSERVATION IV

Docteur M. Flipo

S..., à Maurs. A 11 heures du soir nous sommes appelés auprès d'un vieillard de 78 ans qui vient d'être trouvé à terre, dans le coma, au fond de son jardin.

Quand nous l'examinons, il a repris connaissance, mais il reste un peu confus, la parole est bégayée ; il y a une hémiplegie gauche complète, sauf au niveau de la jambe où existent quelques faibles contractions musculaires. Paralysie faciale droite légère. La tension est à 15-8. Les réflexes sont à peu près normaux.

Nous faisons immédiatement une injection de 20 centigr. d'acétylcholine et nous annonçons que le malade va se rétablir complètement en moins d'une heure. Effectivement, vingt minutes après la piqûre, le malade parle couramment, remue, se retourne, se sert de son bras, se lève tout seul pour uriner, et comme la jambe gauche est encore faible il perd l'équilibre, se rattrape et remonte seul dans son lit. Avec cette seule piqûre, la situation fut complètement réablie ; cependant le malade se plaignit pendant deux ou trois jours d'une grande fatigue, puis il put reprendre ses occupations, et huit jours après il s'occupait de nouveau de son jardin.

OBSERVATION V

Docteur M. Flipo

M^{me}..., à Maurs. Femme de 50 ans ayant déjà fait un ictus trois mois auparavant qui lui a laissé une parésie du bras et de la jambe gauches.

Elle vit seule, et c'est seulement le matin qu'une voisine entrant chez elle la trouve dans le coma et nous fait appeler. A notre arrivée, nous constatons que la femme est sortie de son coma et qu'elle présente une hémiplegie droite avec aphasie de Wernicke, les réflexes

sont abolis au membre inférieur. Le cœur, très irrégulier, paraît présenter une maladie mitrale ; tension artérielle 12-8.

Après injection de 20 centigr. d'acétylcholine, faite vers 10 heures du matin, le retour à la normale s'effectue rapidement. Il est à peu près complet pour le bras et la jambe, mais il persiste un gros déficit intellectuel.

Le soir, à 19 heures, nouvelle injection de 20 centigr. d'acétylcholine. La nuit est bonne et, le lendemain, la malade a toute la connaissance. Elle reprend ses occupations le jour suivant.

Bien entendu, la parésie du côté gauche existant antérieurement n'a pas été influencée.

OBSERVATION VI

Docteur M. Flipo

G..., à Saint-Constant. Ce cas doit être considéré comme un échec : appelé en consultation auprès d'un homme d'une soixantaine d'années ayant fait dix jours avant une hémiplegie droite survenue progressivement en une trentaine d'heures, avec torpeur intellectuelle très prononcée, nous pratiquons une injection d'acétylcholine à 20 centigr. Le résultat fut, paraît-il, absolument nul. Nous n'eûmes pas l'occasion de revoir le malade qui succomba quelques semaines après.

Peut-être l'injection aurait-elle dû intervenir quelques jours plus tôt ? Peut-être aurait-il fallu la renouveler ?

OBSERVATION VII

Docteur M. Flipo

P..., à Maurs. Femme de 65 ans, cardiaque, vue pour la première fois : hémiplegie droite complète avec aphasie survenue moins d'une heure avant. Asystolie complète. Tension maxima 12 cm. Injection sous-cutanée de 20 centigr. d'acétylcholine. En moins d'une heure,

nous assistons au retour à la normale, l'hémiplégie disparaissant la première, l'aphasie ensuite. Il n'y a pas eu de variation de la pression artérielle après la piqure.

OBSERVATION VIII

Docteur L.-Justin-Besançon.

M. Ver..., Paul, âgé de 54 ans, entre à l'hôpital le 2 septembre 1928 pour des crises douloureuses de type angineux, de l'œdème des parties déclives et une dyspnée avec orthopnée presque continue.

Il y a 18 mois, il a commencé à ressentir des douleurs de type angineux, soit d'effort, soit de décubitus, qui se sont répétées pendant sept mois presque tous les jours. Il consulte à ce moment et l'on trouve de l'hypertension artérielle : 22-12 au Vaquez.

On ordonne un traitement novarsénical et bismuthique. Les crises douloureuses cessent au bout de 7 mois, puis une dyspnée permanente remplace les douleurs angineuses, de l'œdème s'installe aux membres inférieurs. Celui-ci s'accroissant, nécessite l'entrée à l'hôpital où sans l'influence des toni-cardiaques fond rapidement avec une diurèse de 4 à 5 litres par jour. Mais depuis quelques jours l'œdème réapparaît au niveau des bourses, la dyspnée augmente et le malade entre de nouveau à l'hôpital. Dès le début de l'interrogatoire, il déclare qu'il a contracté un chancre de l'amygdale à l'âge de 25 ans, immédiatement suivi d'une roséole. Cette syphilis a été traitée par des injections mercuriales, renouvelées par séries chaque année. Trois Wassermann pratiqués dans ces dernières années auraient été négatifs ?

Le malade est violacé. Les œdèmes sont légers et occupent les membres inférieurs ainsi que les bourses.

Il n'y a pas d'hydrothorax.

Au cœur, on entend un bruit de galop et un claquement du 2^e bruit.

Le pouls est régulier ; la T. A. est de 14-11 au Vaquez. L'examen radioscopique du cœur pratiqué par M. H. Desgrez montre que le

ventricule gauche considérablement augmenté de volume dans toutes ses dimensions. L'aorte a un diamètre de 4 cm. 2.

An niveau du poumon on trouve des râles fins aux deux bases. Le foie est gros et douloureux ; les conjonctives subicteriques. A l'examen du S. nerveux : pas d'Argyll ; les réflexes rotuléens sont normaux ; les achilléens très diminués. Le dosage de l'urée dans le sang donne 0 gr. 89.

On ordonne une purge et l'administration de 20 gouttes de la solution de digitaline au millième pendant 3 jours. La diurèse s'élève à 3 litres ; les œdèmes diminuent, la tension artérielle remonte à 22-12.

Après cette amélioration, l'oligurie s'installe à nouveau le volume urinaire tombant pendant trois jours entre 250 et 500 cm³, la dyspnée augmente.

On pratique alors une série d'injections intraveineuses d'ouabaïne qui relèvent la diurèse vers 1 litre 500 en même temps que le malade reçoit une traitement ioduré.

Le 20 septembre, après 8 injections d'un quart de mmgr. d'ouabaïne, l'administration de 2 gr. par jour de théobromine relève la diurèse aux environs de 3 litres. Les œdèmes diminuent légèrement, puis du 4 au 9 septembre, l'administration de pilules de Lancéreaux n'améliore nullement la diurèse. Tout au contraire, le malade passe de 68 à 70 kgr. A ce moment le dosage de l'urée dans le sang montre 0 gr. 55.

Du 7 au 22 octobre, une nouvelle cure théobromique amène une reprise de la diurèse et le poids tombe de 70 à 66 kgrs. L'urée sanguine est de 0 gr. 65 le 12 octobre.

On décide alors de soumettre le malade, en présence de la persistance des œdèmes, à une cure mixte par le chlorure de calcium et les injections de neptal. Le malade reçoit donc du 13 au 30 octobre, chaque jour, 15 cgr. de chlorure de calcium sec granulé et le 19 octobre, le 28 octobre et le 4 novembre, il reçoit une injection intramusculaire de 2 cm³ de neptal chacune de ces trois dernières injections amènent une diurèse considérable : la 1^{re} dont la flèche atteint 2 litres 500 persiste, 3 jours ; la 2^e dont la flèche atteint 3 litres 500 persiste également 3 jours ; et la 3^e dont la flèche atteint 3 litres persiste le même temps.

Sous l'influence de cette thérapeutique, les œdèmes diminuent énormément et le poids du malade tombe de 69 kg. 900, le 19 octobre à 58 kg. 200 le 5 novembre. Nous avons donc réalisé chez ce malade une véritable saignée séreuse.

Au cours de cet important traitement, nous avons eu soin de pratiquer une nouvelle série d'ouabaïne, puis une nouvelle série de digitaline. La T. A. est tombée à 21/5-10 au Vaquez. Le malade se trouve considérablement amélioré, les membres inférieurs ne sont plus infiltrés, la dyspnée a disparu. Il se lève, parle de reprendre une vie active.

Brusquement, dans la nuit du 6 au 7 novembre, le malade présente un ictus. Il est vu à deux heures du matin par notre collègue de garde Lereboullet, interne de l'Hôpital de la Pitié, qui constate une hémiparésie faciale gauche et de la difficulté des mouvements du membre supérieur gauche. Le malade garde pleinement sa conscience.

A 10 heures du matin, les phénomènes se sont considérablement aggravés. L'hémiplégie gauche totale, atteint à la fois le membre supérieur et le membre inférieur gauches. On constate un signe de Babinski strictement unilatéral ; pas de raideur ; la ponction lombaire amène un liquide clair et non sanglant.

On se propose d'injecter de l'acétylcholine.

A 11 heures, lorsqu'on entre dans la chambre du malade on le trouve tombé de son lit, dans le coma complet, ayant perdu ses urines et ses matières, avec une respiration stertoreuse.

On injecte immédiatement par voie intramusculaire, 20 centigrammes d'acétylcholine. L'effet de cette injection est d'une rapidité extraordinaire. Moins de 10 minutes après le malade qui semblait à l'agonie retrouve conscience, remue la jambe gauche, puis le bras gauche, dans la demi-heure qui suit il s'assoit dans son lit. A 13 heures, à l'heure des visites, donc moins de 2 heures après avoir été dans le coma complet, il reçoit sa famille, explique les effets du neptal, en discutant sa courbe de diurèse, se plaint d'avoir été un peu obnubilé le matin et notamment ne se souvenir pas d'avoir vu les externes et l'interne à son chevet ; il proteste avec énergie lorsqu'on lui dit qu'il a un ictus.

L'examen neurologique à ce moment révèle : une hémiparésie

faciale gauche portant exclusivement sur le domaine de la branche inférieure du facial ; le malade peut remuer le bras gauche, serrer les doigts de celui qui l'examine, mais son membre supérieur gauche est assez raide et il présente un léger tremblement. Le membre inférieur gauche peut exécuter tous les mouvements.

Tous les réflexes du côté gauche sont très fortement exagérés ; le moindre frôlement de la plante du pied détermine l'extension de l'orteil.

Le soir, à 5 heures on pratique une nouvelle injection de 20 cgr. d'acétylcholine et une autre à la même dose, le lendemain matin, à 7 heures. Vu à ce moment, le malade ne présente plus de parésie du membre supérieur gauche. La joue gauche est encore un peu plate et les mouvements de la face sont assez difficiles, mais le malade peut les exécuter tous. Il peut montrer les dents, siffler, et à l'ouverture de la bouche, celle-ci n'est pas déformée.

Dans les jours qui suivent, le cœur du malade faiblit la tension artérielle différentielle s'effondre, un souffle d'insuffisance mitrale fonctionnelle apparaît.

Le cinquième jour, la température s'élève, on constate des signes de broncho pneumonie droite. La mort survient *sans que les signes d'hémiplégie aient à aucun moment réapparu.*

Le cerveau, prélevé et actuellement dans le formol, fera ultérieurement l'objet d'un examen anatomique détaillé.

En résumé, nous avons observé une hémiplégie s'établissant de façon très progressive chez un malade syphilitique, présentant de la défaillance cardiaque à la suite d'une perte de poids de 11 kgr. en 16 jours par une diurèse provoquée.

En 2 heures et 11 heures du matin, on a vu successivement s'installer une hémiparésie de la face et du bras gauche, puis une hémiplégie gauche totale ; enfin le malade est tombé dans le coma.

Or, 10 minutes après l'injection d'acétylcholine, les mouvements sont revenus au niveau du membre inférieur et du membre supérieur gauche, et le malade a repris toute conscience.

Cette observation vraiment étonnante par la rapidité et l'intensité de la retrocession des signes hémiplégiques nous semble devoir être attribuée de façon indiscutable à l'effet de l'acétylcholine.

OBSERVATION IX

Docteur L.-Justin-Besançon

M^{me} B., âgée de 63 ans, entre dans le service le 11 novembre 1928.

A son entrée elle n'est pas dans le coma et l'interrogatoire apprend que l'hémiplégie a commencé progressivement et a été précédée de quelques petits troubles transitoires. Il s'agit d'une hémiplégie gauche avec exagération des réflexes, signes de Babinski, tendance à la spasmodicité. Il existe un certain degré de paralysie faciale.

A l'auscultation du cœur, on entend à la pointe un souffle systolique peut-être inorganique.

Le 12 au matin, la malade est dans un coma à peu près complet. Il existe une hémiplégie gauche avec paralysie faciale. On trouve le signe de Babinski à gauche ; les réflexes sont légèrement exagérés à gauche. La tension artérielle est de 15-7 (ou 15-12 ?) à l'appareil de Vaquez. La température est normale ; le pouls à 96

A midi on injecte sous la peau 0 gr. 20 d'acétylcholine. A 2 heures nous revoyons la malade ; elle parle, remue sa jambe et son bras gauche, n'a plus de paralysie faciale, n'a plus de signe de Babinski, a des réflexes normaux. Mais elle reste pourtant un peu prostrée. La tension artérielle est de 17/5.

Le 13 au matin, les signes paralytiques ont reparu à gauche, tant aux membres qu'à la face. Le Babinski est très net à gauche ; la torpeur s'est accentuée ; la tension artérielle est de 16-5. La t° est montée à 37°5.

Une nouvelle injection d'acétylcholine n'est plus suivie d'aucun effet.

Malgré des injections quotidiennes d'acétylcholine, d'abord à 20 cgr, puis à 10 cgr., le coma apparaît à nouveau ; la fièvre s'élève et la malade meurt le 15 novembre.

A l'autopsie on trouve un épanchement sanguin sus-durémérien. Les vaisseaux durémériens sont dilatés et congestionnés. Le cerveau est prélevé ; il montre un gros ramollissement de l'hémisphère droit.

OBSERVATION X

(Docteur A.-J. Chavany)

M. E..., âgé de 70 ans, artério-scléreux, présentant une induration marquée des gros troncs artériels et une tension artérielle de 17-11 mesurée à l'appareil de Vaquez, est atteint depuis dix mois d'une hémiplegie gauche proportionnelle avec contracture, survenue à la suite d'un ictus (probablement par ramollissement dans le territoire de l'artère sylvienne droite).

Le 15 juin 1928 Le malade présente à nouveau une perte de connaissance vers 5 heures de l'après-midi.

Le soir même M. Chavany pratique une injection de 10 cgr. d'acétylcholine.

Le lendemain le malade a repris connaissance ; il reste encore obnubilé.

Il reçoit à nouveau 10 cgr. d'acétylcholine chaque jour, pendant cinq jours consécutifs ; il revient progressivement à l'état normal sans aggravation de son syndrome neurologique ancien et sans signes nouveaux.

OBSERVATION XI

Docteur A.-J. Chavany

M. L..., 52 ans, industriel.

Malade hypertendu, suivi depuis trois ans.

Malade obèse (88 kilogr.) pléthorique ; il ne présente pas de signes de néphrite ; les urines sont normales, l'urée sanguine est de 0 gr. 35.

Le B. W. sanguin est négatif. Il n'y a pas d'antécédents spécifiques.

L'auscultation du cœur révèle un clangor-aortique, mais pas de bruit de galop.

La tension artérielle mesurée au Pachon-Gallavardin est de 23-12, avec un indice oscillométrique de 4. Cette tension est à peu près stable et ni le régime, ni le repos ne la font varier.

Le malade ne présente aucun signe fonctionnel d'hypertension.

Le 27 juin, M. L... à son bureau, le matin, est pris de vertige avec état nauséux, de troubles visuels avec céphalée intense. Il accuse un malaise général et retrouve difficilement ses mots.

Ramené chez lui, l'après-midi les troubles fonctionnels persistent. La tension artérielle est de 24-13 au Vaquez.

Le malade reçoit aussitôt 10 cgr. d'acétylcholine.

Le lendemain la même dose est injectée matin et soir.

Très rapidement, le malaise et les vertiges disparaissent.

Les mêmes doses d'acétylcholine sont injectées les 29 et 30 juin et le 1^{er} juillet.

Dès le 3 juillet, le malade reprend ses occupations. La tension artérielle mesurée le 3^e juillet est de 23-13 au Vaquez.

A noter donc que les injections d'acétylcholine n'ont eu aucune action sur la tension artérielle.

OBSERVATION XII

Docteur Paul Maignant

Nous sommes appelés, il y a environ un an, auprès d'une femme de 65 ans ; trois ou quatre mois auparavant, elle a fait un ictus typique, suivi d'hémiplégie droite avec aphagie de Wernicke, alexie, hémianopsie. On n'aurait jamais noté chez elle d'hypertension artérielle, mais le cœur est depuis longtemps défaillant et la malade prend des tonicardiaques presque continuellement. La veille du jour où nous la voyons nous-même pour la première fois, elle a eu dans la soirée, vers 10 heures, un ictus : chute, perte de connaissance complète. Le matin elle est encore dans un demi-coma, mais entrecoupé de phases d'agitation violente au cours desquelles la malade pousse des hurlements inarticulés, cherche à se lever, déchire ses draps, repousse violemment, sans les reconnaître ceux qui s'approchent d'elle. La tension artérielle est de 15-11 (au Pachon) ; pouls à 80 ; pas de lésions orificielles décelables au niveau du cœur. Au point de vue nerveux, mis à part les troubles psychiques signalés, nous ne constatons rien qui permette de conclure que le nouvel

ictus a élargi les lésions déjà existantes ou en a créé de nouvelles. Nous concluons cependant à un nouveau foyer de ramollissement cérébral, ou tout au moins à une ischémie cérébrale, mais vraisemblablement dans un territoire muet. Au point de vue de la neurologie classique. Nous procédons immédiatement à l'injection sous-cutanée de 20 centigrammes d'acétylcholine ; l'après-midi, la malade a repris conscience ; elle n'est plus agitée ; un nouvel examen neurologique, le lendemain, confirme que ce second ictus n'a pas été apparemment suivi de nouveaux dégâts neurologiques ; la tension artérielle reste à 15-11. L'acétylcholine a été injectée pendant une huitaine de jours à la dose de 10 centigrammes. Aucun incident ultérieur n'a été noté.

OBSERVATION XIII

Docteur Paul Meignant

Une autre malade, une femme de 51 ans, a une tension artérielle de 27-16, constatée pour la première fois le lendemain du jour où elle est devenue hémiplegique gauche. On n'a institué alors aucune autre thérapeutique que quelques ventouses scarifiées, de la scille et quelques prescriptions diététiques. L'hémiplegie gauche a regressé légèrement ; la malade, quoique encore très impotente, a recommencé à marcher avec une canne, lorsque, quatre mois jour pour jour après le premier accident, un autre survient : coma presque complet, hémiplegie droite manifeste, tension 28-16 (au Pachon, cinq heures après l'ictus). Bien que le cas paraisse très sérieux et tout en déconseillant la saignée abondante que demande la famille et que le médecin traitant est tout près de faire, nous tentons une injection sous-cutanée de 20 centigrammes d'acétylcholine, exactement six heures après l'ictus. Nous sommes heureusement impressionné, dans la soirée, lorsque nous constatons que la malade est sortie du coma, qu'elle présente, certes, des signes d'hémiplegie droite avec aphasie, mais infiniment moins accentués que nous ne l'avions craint. Le lendemain et le surlendemain, nouvelles injections d'acétylcholine, de 20 centigrammes chaque

jour. Le troisième jour, la tension étant encore à 25-10, l'hémiplégie droite ne se manifeste plus que par de l'extension de l'orteil ; elle est moins manifeste de ce côté droit, récemment frappé qu'elle ne l'est demeurée à gauche à la suite du premier ictus qui date de quatre mois. Les reliquats aphasiques sont insignifiants ; la malade est lucide. Nous conseillons de continuer pendant quelques temps, par prudence, les injections d'acétylcholine, à dose décroissante, et de rechercher si une syphilis n'est pas en cause. Nous ne savons pas ce que cette malade est devenue depuis lors : il nous reste cependant l'impression d'avoir, par une intervention énergique, au moment de son second ictus, évité qu'elle ne devint une grande infirme.

OBSERVATION XIV

Docteur L. Lortat-Jacob

Nous avons eu l'occasion d'observer un malade de cinquante et un ans qui présentait depuis six jours une aphasie brusque, survenant après un mois d'excitation cérébrale, avec trouble du caractère, irascibilité. La ponction lombaire avait donné connaissance de l'hypertension du liquide : 3 lymphocytes, 0 gr. 40 d'albumine et Bordet-Wassermann négatif, avec un benjoin colloïdal positif, dans deux tubes. Il n'y avait aucun trouble pupillaire ni du fond de l'œil. On fit alors un traitement de muthanol ; après quatre piqûres, les phénomènes restaient les mêmes, Babinski bilatéral, réflexes vifs surtout à droite, clonus du pied à droite, hémiparésie faciale droite, aphasie persistante. C'est alors que pour combattre le spasme artériel on fit des injections d'acétylcholine. En quarante-huit heures, le malade fit un peu de température et l'aphasie diminua considérablement d'une manière soudaine. Le malade changea d'aspect et on eut l'impression que quelque chose d'heureux s'était brusquement passé dans la circulation cérébrale.

OBSERVATION XV

(Personnelle)

(recueillie dans le service du Professeur Villaret)

M^{me} B..., âgée de 66 ans, blanchisseuse, entrée dans le service pour une hémiplegie droite avec aphasie. Le jour de l'ictus, le 9 mars 1931, la malade travaillant dans son ménage dit avoir ressenti vers 3 heures de l'après-midi une sensation d'engourdissement de tout le côté droit, puis la force dans ses membres lui manquant elle s'affaisse doucement, sans chute. Dès ce moment dit-elle, elle n'a pas pu causer, mais elle n'avait pas perdu connaissance. Le médecin consulté l'envoie à l'hôpital. Le matin du 10 mars à l'examen de la malade on constate une hémiplegie droite totale, flasque avec aphasie.

Abolition complète de la mobilité au niveau des membres supérieur et inférieur droits.

La paralysie faciale droite est nette. On note l'effacement des rides du front à droite ; la déviation de la bouche avec abaissement de la commissure labiale droite, déviation de la langue également à droite. Le signe de Charles Bell existe :

L'aphasie est très marquée, la malade articule à peine quelques mots inintelligibles, mais la compréhension de la parole est conservée.

Les réflexes tendineux existent, ne paraissent pas modifiés.

Réflexes cutanés : Babinski unilatéral, à droite. Pas de troubles de la sensibilité.

Réflexes pupillaires : normaux

L'examen des autres appareils est négatif.

T. A.		Bras droit : 16 1/2 — 8.
		Bras gauche : 15 1/2 — 8.

Dans ses antécédents personnels, on note un ictus 5 ans auparavant accompagné de perte de connaissance et suivi d'une monoplegie, membres supérieur droits et aphasie. Entrée dans l'Hospice

à Meaux elle a été traitée par une purge et sangsues sur les mastoïdes. L'aphasie et la monoplégie ont recédé en un mois et demi environ.

Elle a eu assez souvent des troubles oculaires passagers consistant en un trouble de la vision, elle voyait un brouillard devant les yeux qui se dissipait peu après.

Des fourmillements assez fréquents au niveau des deux membres inférieurs.

Ant coll. — Père mort à 78 ans à la suite d'un ictus apoplectique suivi d'hémiplégie droite ; mère morte à 73 ans ; un frère vivant : présente maux de tête fréquents.

Le traitement par l'acétylcholine institué la malade reçoit le matin du 10 mars une injection intramusculaire de 0,20 d'acétylcholine.

Aussitôt la première piqûre, le bras droit commençait à marcher, déclare la malade ; le membre inférieur également.

Rapidement la mobilité est revenue au niveau des deux membres supérieur et inférieur droits.

La paralysie faciale regresse, l'aphasie s'atténue et la malade essaie de nous expliquer ce qui s'est passé.

Babinski persiste.

On fait une série de vingt piqûres puis on laisse la malade au repos.

Tous les signes de l'hémiplégie ont disparu. La malade revenue à son état normal, peu après quitte le service.

OBSERVATION XVI

(Personnelle)

M^{me} L. E., âgée de 44 ans, femme de ménage, traitée dans le service du Professeur Villaret depuis le 6 septembre 1930 pour une spécificité cérébrale.

W et Hecht : positifs dans le sang et le liquide céphalo rachidien.

L. C. R., liquide jaune, 172 leucocytes par mm³ ; présence de

nombreuses hématies. Dosage de l'albumine au tube de Sicard plus de 2 gr. par litre. Urée sanguine : 0,20. T. A., 12-7.

Le traitement antisypilitique institué, la malade reçoit pendant la 1^{re} semaine 4 injections de Quinby suivies de 11 injections d'acétylarsan.

Le 24 octobre 1930 W et Hecht : positifs.

On continue le traitement par le stovarsol à doses progressives : 0,25 ; 0,50 ; 0,75 et 1 gr., 2 fois par semaine jusqu'au 5 novembre. Le 5 novembre, la malade quitte le service.

On ne note pas d'amélioration appréciable : la céphalée, troubles de la miction persistent.

Le 20 novembre 1930 : la malade ayant ressenti une douleur abdominale revient consulter dans le service. Elle se plaint d'une faiblesse dans ses membres, elle se fatigue très facilement, en marchant elle traîne la jambe gauche. Elle dit avoir eu des sensations de fourmillements et de picotements dans ses membres surtout depuis le mois d'octobre 1930.

A l'examen de la malade on constate une hémiparésie gauche avec diminution de la force musculaire surtout au niveau du membre inférieur gauche.

Réflexes : tendineux : à droite : normaux.

m. s. g. : normaux

m. inf. g. : rotuléens vifs

2. — Cutanés : abdominaux : existent.

Babinski bilatéral.

Pas d'argyll. ; inégalité pupillaire : D. G.

Légère parésie de la pupille droite.

L. C. R. BW : positif.

L'examen des autres appareils : négatifs.

On institue le traitement par l'acétylcholine : 0,40 par jour (0,20 matin et soir). En outre la malade reçoit les 4 premiers jours 2 cgr. de Cyng et deux inject. de Novar : 0,15 et 0,30. On arrête ce traitement : intolérance au Cyng.

Puis on continue par la tryparsamide : 1 gr. une fois par semaine, pendant 6 semaines. Les injections d'acétylcholine sont arrêtées au bout de 10 jours.

Le retour de la force musculaire se fait progressivement. Le

1^{er} décembre 1930 la mobilité au niveau du membre inférieur gauche est très améliorée, mais on note encore une très légère parésie du membre supérieur gauche.

Pas de Babinski.

Le 6 décembre 1930. Retour complet de la force musculaire au niveau des membres supérieur et inférieur gauches.

La marche est normale.

Le 6 janvier 1931 la malade quitte le service.

CONCLUSIONS

1° Les ictus hémiplegiques, dans la grande majorité des cas (5 fois sur 6 : Charles Foix), relèvent du ramollissement cérébral.

2° Des lésions d'artérite plus ou moins importantes avec persistance de la perméabilité artérielle au niveau de l'artère correspondant au territoire du ramollissement cérébral ont été observées dans plus de la moitié des cas.

3° Il convient de faire ressortir l'importance du rôle du spasme venant se surajouter à la lésion artérielle pour déterminer l'oblitération de sa lumière et, partant, l'ischémie de son territoire, qui sera frappé de nécrobiose.

4° Nous insistons sur l'action artério-dilatatrice remarquable de l'acétylcholine appliquée précocement dans ces cas. Mais il convient auparavant d'éviter l'erreur de diag-

nostic d'une hémorragie cérébrale qui contre-indique bien
entendu le traitement.

Vu : *Le Doyen,*

Vu : *Le Président de Thèse*

BALTHAZARD.

MAURICE VILLARET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Pour le Recteur, l'Inspecteur de l'Académie

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

J. A. BARRÉ. — *L'hémiplégie*. La Médecine, 1927, t. II.

BARRÉ et DRAGANESCO. — *Hémiplégie passagère et amaurose transitoire chez une femme ayant des crises migraineuses*. Revue d'O.N.O., 1926, p. 376.

BREMER. — *Les spasmes vasculaires neurologie*. Revue d'O.N.O., n° 4, avril 1928.

BREMER. — *Les spasmes vasculaires en neurologie*. Revue *veux*. Archives d'ophtalmologie, février 1927.

J. A. CHAVANY. — *Rôle des causes occasionnelles dans le déterminisme du ramollissement cérébral*. La Pratique médicale française, 1928.

R. DEBRÉ et R. GOIFFON. — *Les conditions biochimiques de la prédisposition au spasme*. La Presse Thermale et climatique, t. IV, 1928:

DUMAS et CONDAMIN. — *Relation entre T. A. et L. C. R.*,
t. I, 19 juillet 1925, n° 29 ; t. II, 11 octobre 1925,
n° 41. Lyon médical.

DUMAS. — *Abaissement tensionnel progressif précédent
généralement les accidents d'oblitération artérielle
par thrombose chez les vieillards.* Lyon médical,
1925, t. I, p. 681.

DURAND-FARDEL. — *Traité du ramollissement du cerveau*

M. FLIPO. — *Traitement des ictus hémiplegiques par le
chlorhydrate d'acétylcholine.* Presse Médicale 1929.

Charles FOIX et HILLEMAND. — *A propos de la curabilité
de l'hémiplégie par artérite syphilitique.* Bull. et
mém. de la soc. des Hôp. de Paris, 1924.

Charles FOIX, CHAVANY et BASCOURRET. — *Foyer de ramol-
lissement cérébral, à sa présence et à son
siège et à l'importance relative des oblitérations
artérielles complètes ou incomplètes dans sa patho-
génie.* Bull. et mém. de la soc. des Hôp. de Paris,
1927.

Charles FOIX, CHAVANY et BASCOURRET. — *Foyer de ramol-
lissement simultané dans les deux hémisphères.*
Revue Neurologique, 18 : V. 1, 1925.

HIRTZ. — *Maladie angiospasmodique*. Bulletin Médical, 25 XII, 1901.

Jean LHERMITE. — *Les idées nouvelles sur la genèse de l'hémiplégie transitoire et du ramollissement cérébral*. L'Encéphale, 1928 XXIII, p. 27.

L. LORTAT-JACOB. — *L'acétylcholine dans les ictus apoplectiformes*. Bull. et mém. soc. inéd. des Hôp. de Paris, n° 14, 6 mai 1929 et 26 avril 1929.

Paul MEIGNANT. — *A propos du ramollissement cérébral*. Gazette Médicale de France, 1^{er} mai 1931.

PAL. — *Les crises vasculaires*.

Marcel THOMAS. — *Les ictus cérébraux et leur traitement par l'acétylcholine*. Presse Médical, 1929.

TINEL. — *Etude sur le pouls cérébral*. L'Encephale, 1927.

TINEL. — *Le problème de la circulation cérébrale*. La semaine des Hôpitaux, 15 juillet 1929.

TOURNADEZ. — *Les réactions neuro-vasculaires dans la régulation de la pression artérielle*. Annales de physiologie et physiochimie biologique. Tome I, n° 3, 1925.

Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — *Syndrome de Raynaud. Etudes des pressions veineuses et capillaires. Action de l'histamine et de l'acétylcholine.* Bull. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris, 1926.

Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — *L'acétylcholine, ses propriétés pharmacodynamiques et physiologiques.* Paris Médical, 30 juin 1928.

Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — *Sur certains points de physiologie pathologique concernant les affections vasculaires périphériques.* Presse Médicale, 30 mai 1928.

MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — *Effets thérapeutiques de l'acétylcholine.* Presse médicale, 1928.

Maurice VILLARET, M^{me} SCHIFF-WERTHEIMER et L. JUSTIN-BESANÇON. — *Effets de l'injection sous-cutanée d'acétylcholine sur l'artère rétinienne de l'homme.* C. R. de la Soc. de Biologie, 1928.

Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — *Recherches expérimentales et cliniques sur l'acétylcholine.* Académie de Médecine, 17 IV, 1928.

Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON. — *Remarques sur la Posologie de l'acétylcholine.* Bull. et mém. de la soc. méd. des Hôp. de Paris, 1929.

Maurice VILLARET. — *Les Ethers Sels de la choline, étude critique*. Presse Médicale, avril 1931.

Clovis VINCENT. — *Discussion de la communication de Charles Foix*. Revue Neur., 1925, XXVI.

K. WESTPHAL et BAR. — *La pathogénie de l'attaque d'apoplexie*. Presse Médicale, 1926, N° 77.



IMPRIMERIE

A. OLIVIER

- FALAISE -

